

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS****Atidarsagène autotemcel
LIBMELDY, 2-10 x 106
cellules/mL****dispersion pour perfusion****Demande d'autorisation d'accès précoce pour une
indication disposant d'une AMM****Adopté par la Commission de la transparence le 20 octobre 2021****→ Maladie rare****→ Secteur : hôpital**

Ce document est un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

L'essentiel

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)** ou **juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**. »

Sommaire

1.	Contexte	3
2.	Indication(s)	4
3.	Posologie et mode d'administration	4
4.	Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	5
4.1	Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter	5
4.2	Existence de traitements appropriés	7
4.3	Mise en œuvre du traitement	9
4.4	Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité	9
4.5	Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	9
5.	Conclusions de la Commission	16
6.	Recommandation de la Commission	16
7.	Informations administratives et réglementaires	17

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM de LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/mL dispersion pour perfusion, (atidarsagène autotemcel) dans l'indication de « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)** ou **juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)** », en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique.

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) a obtenu une AMM par procédure centralisée le 17 décembre 2020 dans une indication plus large que celle concernée par la demande d'accès précoce à savoir « dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA :

- chez les enfants atteints de la **forme infantile tardive** ou **juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie** (correspondant au périmètre d'accès précoce sollicité faisant l'objet du présent avis et au périmètre de remboursement pour lequel la HAS a rendu un avis favorable le 21 avril 2021¹ [cf. infra]),
- chez les enfants atteints de la **forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie**, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. ».

LIBMELDY a obtenu le statut de médicament orphelin le 13 avril 2007 (EU/3/07/446) dans l'indication de l'AMM.

Une demande d'ATU de cohorte a été soumise par le laboratoire en octobre 2020 et était toujours en cours d'instruction lors de la délivrance de l'AMM par l'Agence Européenne du Médicament le 17 décembre 2020. A ce jour, LIBMELDY n'a pas fait l'objet d'une ATU ou d'un accès compassionnel en France.

A noter que la Direction générale de l'offre de soins du Ministère des solidarités et de la santé a sollicité la HAS le 8 octobre 2021 afin de se prononcer sur le projet d'arrêté limitant l'utilisation de médicaments de thérapie génique (LIBMELDY) indiqués dans le traitement des enfants atteints de leucodystrophie métachromatique à certains établissements de santé en application de l'article L.1151-1 du code de la santé publique. Le 21 octobre 2021, le Collège de la HAS s'est prononcé en faveur de ce projet d'arrêté.

¹ Avis de la Commission du 21 avril 2021. Site HAS. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263243/fr/libmeldy-population-autologue-enrichie-en-cellules-cd34-qui-contient-des-cellules-souches-progenitrices-hematopoietiques-transduites-ex-vivo-avec-un-vecteur-lentiviral-codant-le-gene-de-l-arylsulfatase-a-humaine [accédé le 30/09/2021]

Rappel de l'évaluation de droit commun par la Commission (avis du 21/04/2021¹)

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été déposée le 9 février 2021 auprès de la Commission de la Transparence. Dans son avis du 21 avril 2021¹, la Commission a rendu un **avis favorable au remboursement de LIBMELDY uniquement dans un périmètre restreint de l'AMM** correspondant aux enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de **la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)** de leucodystrophie métachromatique. La Commission a octroyé un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge des enfants atteints des formes de LDM précitées et elle a également estimé que LIBMELDY n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En parallèle, la Commission a rendu un avis défavorable au remboursement chez les enfants **symptomatiques présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie**, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif, atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique.

2. Indications

➔ Indication concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

La demande d'autorisation accès précoce concerne un périmètre restreint de l'indication AMM de LIBMELDY : « Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**. »

Cette demande est alignée avec le périmètre de remboursement pour lequel la HAS a rendu un avis favorable le 21 avril 2021¹.

➔ Autre indication ayant l'AMM non concernée par la demande d'autorisation d'accès précoce

« LIBMELDY est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA :

- Chez les enfants atteints **de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie**, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. »

3. Posologie et mode d'administration

Cf. RCP

4. Appréciation des critères prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique

4.1 Gravité ou rareté ou caractère invalidant de la maladie que la spécialité est destinée à traiter

La leucodystrophie métachromatique (LDM) est une maladie rare lysosomale héréditaire autosomique récessive dont la prévalence européenne est estimée à 0,1/100 000 et la prévalence à la naissance à 1,47/100 000².

La LDM est dans la majorité des cas causée par une mutation du gène ARSA (arylsulfatase A) localisée sur le chromosome 22q13.33 et entraînant un déficit en enzyme correspondante³. Les mutations génétiques peuvent être de deux types :

- les allèles nuls (allèles 0), associés à une absence d'activité enzymatique ARSA ;
- et les allèles non nuls ou résiduels (allèles R), codant pour une activité résiduelle de l'enzyme ARSA.

Dans de rares cas, la LDM est liée à une mutation du gène PSAP codant pour la prosaposine, une protéine activatrice de l'ARSA^{3,4}.

L'ARSA étant impliquée dans la dégradation lysosomale des cérébrosides 3-sulfates (ou sulfatides), un déficit en celle-ci conduit à l'accumulation de sulfatides dans différentes cellules du système nerveux central (microglies, oligodendrocytes, certains neurones du SNC) et du système nerveux périphérique (cellules de Schwann, macrophages du SNP). Cette accumulation conduit à une démyélinisation progressive dans le SNC et le SNP. Les sulfatides étant un des composants majeurs de la myéline, essentiels à sa structure et à sa fonction, l'excès en sulfatides déclenche une réponse inflammatoire comportant une activation microgliale, une astroglie, le recrutement de macrophages périphériques ainsi qu'une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires conduisant à l'apoptose des cellules gliales et des neurones^{4,3}. Par ailleurs, l'accumulation de sulfatides dans les neurones contribue également à leur dysfonctionnement et à leur dégénérescence. Cette neurodégénérescence se traduit cliniquement par une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant au décès précoce des patients. Une accumulation en sulfatides peut également avoir lieu dans des organes viscéraux (vésicule biliaire, foie, pancréas, intestin, rein, glandes surrénales, ganglions lymphatiques, ovaires)^{4,5}.

La LDM peut se présenter sous différentes formes cliniques principalement basées sur le critère d'âge d'apparition des premiers symptômes de la maladie. Trois formes cliniques sont couramment décrites :

- la **forme infantile tardive** dont les symptômes se manifestent avant l'âge de 30 mois ; cette forme est caractérisée génétiquement par la présence des deux allèles nuls (génotype 0/0) pour le gène ARSA résultant en l'absence de production d'enzyme ARSA fonctionnelle. Il s'agit de la forme la plus fréquente (environ 40 à 60% des patients)⁶ et la plus agressive. Elle est caractérisée par une

² Les Cahiers d'Orphanet – Prévalence des maladies rares : Données bibliographiques – Janvier 2021 – Numéro 1 https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Prevalence_des_maladies_rares_par_ordre_alphabetique.pdf

³ Rosenberg J B, Kaminsky S M, Aubourg P. et al. Gene therapy for metachromatic leukodystrophy. J Neurosci Res. 2016 ; 94 : 1169-79.

⁴ Van Rappart D.F, Boelens J J, Wolf I. N, Metachromatic leukodystrophy: Disease spectrum and approaches for treatment. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2015 ; 29 : 261-73.

⁵ Biffi A, Lucchini G, Rovelli A, et al. Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. Bone Marrow Transplant 2008;42(Suppl. 2):S2e6.

⁶ EPAR de LIBMELDY (Cellules CD34+ autologues codant pour le gène ARSA)

- progression rapide de la détérioration psychomotrice résultant en une ataxie accompagnée dans un second temps de crises épileptiques, spasticité et troubles de la vue et de l'audition. A mesure que la maladie progresse, les patients commencent à souffrir de dysphagie et de bavage nécessitant une alimentation par gastrostomie. Dans les stades terminaux de la maladie, les enfants ont des crises de spasme tonique, des signes de décérébration et n'interagissent plus avec leur environnement⁷. Le décès précoce a lieu dans les quelques années suivant le début des symptômes.
- la **forme juvénile** (entre 30 mois et 16 ans), qui représenterait entre 20 à 40% des patients⁶. Les enfants atteints de cette forme vont être identifiés suite à un déclin de leur performance scolaire et des troubles comportementaux auxquels va s'ajouter par la suite des troubles de la marche. Les premiers signes neurologiques sont souvent une ataxie et un syndrome pyramidal léger, entraînant des problèmes de marche⁴. La progression de la maladie est plus lente que dans la forme infantile tardive mais les mêmes symptômes psychomoteurs et cognitifs sont retrouvés⁷. Au sein de la forme juvénile, sont distingués 2 sous-types de patients selon l'âge d'apparition des symptômes :
 - la **forme juvénile précoce**, caractérisée par un âge d'apparition des symptômes entre 30 mois et 6 ans et par un génotype 0/R le plus fréquemment ou un génotype R/R moins fréquemment résultant en l'expression minimale d'ARSA. Ces patients présentent une progression initiale de la maladie plus lente et plus variable ;
 - la **forme juvénile tardive**, caractérisée par un âge d'apparition des symptômes entre 7 mois inclus et 16 ans et par un génotype R/R le plus fréquemment ou un génotype 0/R moins fréquemment résultant en l'expression minimale d'ARSA. Les patients concernés développent principalement des symptômes cognitifs et comportementaux avant ou simultanément à la détérioration de la marche et de la fonction motrice. Le stade terminal de cette forme est de durée variable et peut durer plusieurs années.
 - la **forme adulte** (LDM adulte), où les symptômes se manifestent après 17 ans, et qui compte 18 à 20 % des patients⁶. Cette forme est caractérisée par un génotype R/R le plus fréquemment avec une activité résiduelle en ARSA. Les premiers symptômes peuvent être différents d'un patient à l'autre : déclin des performances professionnelles ou scolaires ; changements comportementaux (changements d'humeur, psychose) ; troubles neurologiques de type crises épileptiques et spasticité. Les neuropathies périphériques sont fréquemment rapportées chez ces patients. L'évolution de la maladie sur une durée de 20 à 30 ans est variable selon les patients, pouvant alterner entre des périodes de stabilité et des périodes de déclin. Les stades terminaux de la maladie sont similaires à ceux des autres formes⁷.

La détérioration importante des fonctions cognitives et motrices des patients observée au cours des différentes formes cliniques de la maladie impacte fortement leur qualité de vie mais également celle des aidants¹.

L'évolution de la LDM est ainsi caractérisée par une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant jusqu'au décès prématuré. Une étude rétrospective⁸ ayant analysé les cas de la littérature entre 1990 et 2006 a rapporté des taux de survie à 5 ans depuis le début des symptômes de 52 % pour les formes infantiles tardives (considérés comme les patients ayant entre 0,5 et 4 ans au début des symptômes), 100 % pour les formes juvéniles (patients ayant entre 4 et 16 ans) et 95 % pour les formes adultes (> 16 ans) respectivement.

⁷ Gomez-Ospina N, Adam PM, Ardinger HH et al. Arylsulfatase A Deficiency. GeneReviews [Internet] May 30, 2006. [mise à jour le 30 avril 2020]

⁸ Mahmood A, Berry J, Wenger DA et al. Metachromatic Leukodystrophy: a Case of Triplets with the Late Infantile Variant and a Systematic Review of the Literature. J Child Neurol. 2010 ; 25 : 572–80.

La LDM est donc une maladie rare (prévalence européenne est estimée à 0,1/100 000 et la prévalence à la naissance à 1,47/100 000), grave et invalidante dans la mesure où elle entraîne une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant jusqu'au décès prématuré.

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante.

4.2 Existence de traitements appropriés

4.2.1 Stratégie thérapeutique

A ce jour, aucun médicament curatif indiqué dans le traitement de la LDM n'est disponible.

La stratégie thérapeutique repose sur une prise en charge à visée symptomatique avec notamment une stimulation intellectuelle pour tenter de minimiser le déclin cognitif, la prise en charge médicamenteuse des crises épileptiques et des contractures musculaires, un traitement des complications orthopédiques, une installation correcte, de l'orthophonie et de l'ergothérapie, un apport nutritionnel par sonde nasogastrique ou de gastrostomie, et les soins d'accompagnement de fin de vie^{7,9}.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est une alternative actuellement disponible afin de corriger le déficit enzymatique. L'*European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT)¹⁰ cite la GCSH allogénique comme option thérapeutique généralement réservée aux formes atténuées de la LDM correspondant aux formes juvéniles et adultes⁹. Les résultats actuels sur l'efficacité de la GCSH allogénique chez les patients atteints de forme juvénile sont cependant hétérogènes et ont portés sur de faibles cohortes de patients ou des études de cas¹¹. Il a été rapporté que la greffe aurait davantage d'impact lors d'une administration précoce en tout début de l'évolution de la maladie plutôt qu'à un stade avancé¹².

La greffe allogénique est en revanche inefficace pour prévenir la progression de la maladie dans les formes agressives de type infantile tardive ou les formes précoces avec symptômes neurologiques manifestes compte-tenu de la progression rapide de la maladie à ces stades, incompatible avec le délai de remplacement très progressif des cellules microgliales et macrophages du système nerveux associé au délai de la reconstitution centrale de l'activité ARSA suite à la greffe^{9,11,12}.

La greffe allogénique est par ailleurs associée à des risques de complications graves, telles que le rejet de greffe, la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) ou des complications découlant des régimes de conditionnement.

Enfin, la greffe est conditionnée à la disponibilité d'un donneur compatible et au délai de recherche de celui-ci dans un contexte où le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais dès diagnostic de la maladie compte-tenu de son évolution rapide.

Des essais cliniques de phase I/II et II sont actuellement en cours avec de nouvelles modalités thérapeutiques investiguées dans la LDM :

⁹ Carreras E., Dufour C., Mohty M. et al. The EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation) Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 2019

¹⁰ L'EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) est une société savante européenne qui promeut toutes les activités visant à améliorer la greffe de cellules souches ou la thérapie cellulaire.

¹¹ Biffi A, Lucchini G, Rovelli A, et al. Metachromatic leukodystrophy: an overview of current and prospective treatments. Bone Marrow Transplant 2008;42(Suppl. 2):S2e6.

¹² Groeschel S., Kühl J-S, Bley E A et al. Long-term Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients With Juvenile Metachromatic Leukodystrophy Compared With Nontransplanted Control Patients. JAMA Neurol. 2016 ;73:1133-40.

- enzymothérapie substitutive avec administration d'ARSA humaine recombinante par injection intraveineuses ou intrathécales.
- thérapie génique :
 - administration intracérébrale directe de vecteurs viraux codant pour le gène ARSA
 - administration de cellules souches autologues transduites ex-vivo par vecteur viral codant ce gène, dont le produit évalué dans le présent avis.

4.2.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)** ou **juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**. (correspondant au périmètre de la demande d'accès précoce faisant l'objet du présent avis).

4.2.2.1 Médicaments

La prise en charge actuelle médicamenteuse de la LDM repose uniquement sur des traitements à visée symptomatique. Aucun médicament ne dispose d'une AMM dans le traitement de LDM.

4.2.2.2 Comparateurs non médicamenteux

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique est une des alternatives actuellement disponibles afin de corriger le déficit enzymatique dans la LDM. Le consensus sur son usage n'est cependant à ce jour pas établi.

L'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) cite la GCSH allogénique comme option thérapeutique généralement réservée aux formes atténuées de la LDM correspondant aux formes juvéniles et adultes. Des résultats hétérogènes ont cependant été observés concernant l'efficacité de celle-ci dans les formes juvéniles avec par ailleurs des risques de complication graves rapportés (GvHD, infections, complications liées au conditionnement...)¹¹. Il a été rapporté que la greffe aurait davantage d'impact lors d'une administration précoce en tout début de l'évolution de la maladie plutôt qu'à un stade avancé¹².

La greffe allogénique s'avère en revanche inefficace pour prévenir la progression de la maladie dans les formes agressives de type infantile tardive ou les formes précoces avec symptômes neurologiques manifestes compte-tenu de la progression rapide de la maladie à ces stades, incompatible avec le délai de remplacement très progressif des cellules microgliales et macrophages du système nerveux associé à la reconstitution centrale de l'activité ARSA suite à la greffe⁹,¹¹,¹².

Par conséquent, la greffe allogénique est retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans les formes juvéniles à un stade précoce lorsque les symptômes ne sont pas encore apparus ou dès manifestation des premiers symptômes.

En revanche, la greffe allogénique n'est pas retenue comme un comparateur cliniquement pertinent de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans les formes infantiles tardives.

➔ Conclusion

Au regard des connaissances médicales avérées, dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce :

- pour les formes infantiles tardives (se manifestant avant 30 mois) sans manifestations cliniques de la maladie que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale : il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent.
- pour les formes juvéniles précoces (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) sans manifestations cliniques de la maladie que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale : la greffe allogénique constitue un comparateur cliniquement pertinent de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel).

4.2.3 Traitements appropriés

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogénique constitue une option thérapeutique réservée aux formes juvéniles et adultes de la LDM de progression plus lente que dans la forme infantile. Les résultats en termes d'efficacité dans les formes juvéniles sont cependant hétérogènes. Par ailleurs la procédure d'allogreffe est également associée à des risques de complication graves pour le patient (infections, complications liées au conditionnement...) ¹¹.

Enfin, la greffe est également conditionnée à la disponibilité d'un donneur compatible et au délai de recherche de celui-ci dans un contexte où le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais dès diagnostic de la maladie compte-tenu de son évolution rapide.

→ Conclusion

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce puisque la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique, seule option thérapeutique possible et réservée aux formes juvéniles, ne peut être retenue compte-tenu des données d'efficacité hétérogènes rapportées à celle-ci, des complications associées, de la nécessité de la disponibilité d'un donneur compatible et d'un délai de mise en œuvre non adapté puisque le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais.

4.3 Mise en œuvre du traitement

Dans la mesure où la maladie est grave, qu'il n'existe pas de traitement approprié, et dans un contexte où le traitement doit être instauré dans les meilleurs délais dès diagnostic de la maladie compte-tenu de son évolution rapide, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.

4.4 Efficacité et sécurité fortement présumées de la spécialité

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) a obtenu, dans l'indication considérée, une autorisation de mise sur le marché, attestant de son efficacité et de sa sécurité.

4.5 Caractère présumé innovant de la spécialité, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

4.5.1 Modalité de prise en charge

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) constitue une nouvelle option thérapeutique chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) de leucodystrophie métachromatique, pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont limitées (prise en charge à visée symptomatique/palliative uniquement et greffe allogénique dans les formes juvéniles précoces). Il représente ainsi une nouvelle modalité de prise en charge de ces patients en termes d'efficacité, de tolérance et d'impact sur le parcours de soins pour le patient, la famille et l'organisation des soins.

4.5.2 Données disponibles

L'évaluation de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) repose principalement sur l'étude clinique 201222, de phase I/II, prospective, non randomisée, en ouvert, de supériorité, comparative versus une cohorte historique, monocentrique. Par ailleurs, 3 programmes d'accès précoces ayant inclus un total de 9 enfants ont également été fournis par le laboratoire.

Il est à noter que dans cette étude clinique 201222 et dans les 3 programmes d'accès précoce, une formulation sur cellules hématopoïétiques « fraîches » était utilisée. Or, la formulation actuellement commercialisée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est conçue avec des cellules hématopoïétiques « cryoconservées ». Une étude, 205756, ayant inclus 4 enfants en date du 14 mars 2019 est actuellement en cours avec cette forme cryoconservée. A noter qu'à la date du rapport de tolérance (15 novembre 2019), 6 enfants avaient reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel).

4.5.2.1 Efficacité

• Etude clinique 201222

L'étude clinique 201222 a inclus 21 enfants dont 20 ont reçu le traitement parmi lesquels 9 avaient une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) asymptomatique et 11 une forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) asymptomatique ou paucisymptomatique. Tous ont reçu LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). Une comparaison a été réalisée versus une cohorte historique de 31 enfants (étude 204949) non traités en faisant un appariement selon l'âge et la forme de la maladie incluant une analyse dans la fratrie.

Les résultats de cette étude proviennent d'analyses en sous-groupes.

– Sur le score GMFM total¹³ (score de capacités motrices pour effectuer des tâches spécifiques) évalué à 2 ans dans la population appariée

- Chez les enfants ayant une **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)**, il a été observé une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 65,1 % (IC_{95%} = [41,6 ; 88,6]) en faveur du groupe recevant LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) (n=9) par rapport à la cohorte historique (n=19 patients), avec un score GMFM moyen à 2 ans de 72,5 % pour les enfants

¹³ Le score GMFM est un outil validé qui évalue les capacités motrices pour effectuer des tâches spécifiques dans différentes positions chez des enfants atteints d'une infirmité motrice cérébrale. Au total, 5 domaines moteurs sont explorés : s'allonger et rouler ; s'asseoir ; ramper et s'agenouiller ; se tenir debout ; marcher, courir et sauter. Ce score est établi par un professionnel de santé à partir de 88 questions notées de 0 (pas de mouvement) à 3 (mouvement comme attendu), soit un nombre de points maximum de 264. Les notes de chaque dimension sont exprimées en pourcentage de la note maximale pour cette dimension, et un total est obtenu en faisant la moyenne des pourcentages des 5 dimensions, 0% correspondant à la perte de tout mouvement volontaire. Le score GMFM total est fonction de l'âge : il augmente avec l'âge chez les enfants en bonne santé pour atteindre le score maximum approchant 100% à l'âge de 5 ans ; le score diminue après l'apparition de la maladie chez les patients atteints de LDM.

du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et de 7,4 % chez les enfants de la cohorte historique.

- Chez les enfants ayant une **forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**, il a été observé une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 39,8 % ($IC_{95\%} = [9,6 ; 70,1]$) en faveur du groupe recevant LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ($n=11$) par rapport à la cohorte historique ($n= 12$ enfants), avec un score GMFM moyen à 2 ans de 76,5 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et de 36,6 % chez les enfants de la cohorte historique.

L'analyse des résultats selon le statut asymptomatique ($n=4/11$ enfants traités) ou paucisymptomatique ($n=7/11$ enfants traités) des enfants atteints de forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) a été rapportée dans l'EPAR⁶ de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel).

- Concernant les patients **asymptomatiques**, il a été observé une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 52,4 % ($IC_{95\%} = [25,1 ; 79,6]$) en faveur du groupe recevant LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ($n=4$) par rapport à la cohorte historique ($n= 12$) avec un score GMFM moyen à 2 ans de 96,7 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel).
- Concernant les patients **paucisymptomatiques**, il a été observé une différence ajustée de la moyenne des moindres carrés de 28,7 % ($IC_{95\%} = [-14,1 ; 71,5]$) en faveur du groupe recevant LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ($n=7$) par rapport à la cohorte historique ($n= 12$) avec un score GMFM moyen à 2 ans de 60,7 % pour les enfants du groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel).

– Sur l'activité résiduelle de l'enzyme ARSA à 2 ans mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) totales dans la population ITT (traitée par LIBMELDY)

- Chez les enfants ayant une **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)**, il a été observé une activité de l'ARSA multipliée par 8,6 ($IC_{95\%} = [3,9 ; 19,2]$) à l'issue de 2 ans après l'inclusion dans la population recevant LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). L'activité ARSA moyenne ajustée était de 25,9 nmol/mL/mg/h ($IC_{95\%} = [12,8 ; 52,5]$), à l'inclusion, mesurée chez 8 enfants puis à 223,3 nmol/mL/mg/h ($IC_{95\%} = [107,3 ; 464,7]$) à l'issue de 2 ans, mesurée chez 7 patients.
- Chez les enfants ayant une **forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**, il a été observé une activité de l'ARSA multipliée par 7,3 ($IC_{95\%} = [3,6 ; 14,9]$) à l'issue de 2 ans après l'inclusion dans la population recevant LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). L'activité ARSA moyenne ajustée était de 25,9 nmol/mL/mg/h ($IC_{95\%} = [14,3 ; 47,0]$) à l'inclusion, mesurée chez 11 enfants puis de 188,5 nmol/mL/mg/h ($IC_{95\%} = [97,2 ; 365,4]$) à l'issue de 2 ans, mesurée chez 8 enfants.

Parmi les critères de jugement secondaires, exploratoires, dans cette étude 201222, ont notamment été évalués les capacités cognitives (échelle de QI) et la survenue de décès.

– Sur la variation du QI

- les enfants ayant une **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)** qui ont pu être évalués à 2 ans par un test cognitif approprié à leur âge ($n=7/9$ enfants), étaient au-dessus du seuil de handicap mental sévère ($QI > 55$). A l'issue de 3 ans après le traitement, la valeur médiane mesurée chez 5 enfants du QI verbal était de 94 (min-max : 76 – 110) et la valeur médiane de QI de performance était de 102 (min-max : 80–113).
- les enfants ayant une **forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)** qui ont pu être évalués à 2 ans ($n =8$ enfants) par un test de QI global, étaient au-dessus du seuil de handicap mental sévère ($QI > 55$). A l'issue de 3 ans après le traitement, la valeur médiane de QI globale mesurée chez 7 enfants était de 104 (min-max : 64,0 – 119,0).

– Survie globale

Chez les enfants ayant une **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois)**,

- l'ensemble des 9 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) étaient en vie à l'issue d'une durée médiane de suivi post-traitement de 5,5 ans.
- dans la cohorte historique, 7 enfants étaient vivants sur les 19 non traités (survie globale de 36,8 %) à l'issue d'une durée médiane de suivi de 4,5 ans.

Chez les enfants ayant une **forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**,

- 9 enfants sur les 11 traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) étaient en vie à l'issue d'une durée médiane de suivi post-traitement de 3,5 ans. La cause des 2 décès dans le groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) était une progression de la maladie à 8 mois et 15 mois après le début du traitement. Les 2 enfants décédés étaient paucisymptomatiques.
- dans la cohorte historique 9 enfants sur les 12 étaient vivants (survie globale de 75 %) à l'issue d'une durée médiane de suivi de 6,8 ans.

• Programmes d'accès précoces

Des programmes d'accès précoces à LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous sa formule fraîche (programmes compassionnel CUP 207394, CUP 206258 et un programme d'exemption hospitalière 205029) ont inclus un total de 9 enfants dont : 1 enfant avec une forme juvénile précoce symptomatique, 7 enfants avec une forme infantile tardive asymptomatique et 1 enfant avec une forme juvénile précoce asymptomatique de LDM.

L'enfant avec une forme juvénile précoce symptomatique était âgé de 7 ans et suivi depuis 4,5 ans après le traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel). Pour les 8 autres enfants, la durée médiane de suivi était de 1,5 ans (min- max : 1 – 2,7 ans) et l'âge médian à l'instauration du traitement était de 11 mois (min-max : 8,2 – 14,2 mois).

Des données étaient disponibles notamment sur les scores ARSA, GMFM total, GMFC-MLD, score IRM total. Une élévation de l'activité ARSA résiduelle mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) dans les valeurs normales ou supranormales a été constatée, et la tendance des scores GMFM étaient cohérente avec celle observée dans l'étude de phase I/II 201222.

• Etude 205756 (étude en cours avec la forme cryoconservée)

L'étude 205756 de phase I/II, mono-bras, prospective, monocentrique, non randomisée, en ouvert a évalué l'efficacité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée (correspondant à la formulation de l'AMM) chez des enfants présentant une LDM infantile tardive ou juvénile précoce asymptomatique. Cette étude est toujours en cours et 4 patients ont été inclus en date de l'analyse du 14 mars 2019 : 2 patients ayant une forme infantile tardive asymptomatique et 2 patients ayant une forme juvénile précoce de LDM. La durée moyenne de suivi était de 0,46 ans (min-max : 0,1 – 1,0 an) soit 5,5 mois avec des durées respectives de suivi de 30 jours, 3 mois, 6 mois et 1 an pour chacun des 4 enfants.

L'activité ARSA post-traitement mesurée dans les cellules mononucléaires du sang périphérique a été dans les valeurs normales ou supra-normales pour les 4 patients durant toute leur période de suivi (jusqu'à 1 an maximum pour 1 patient).

Les données préliminaires sur le score GMFM total ont été mises en perspectives avec les données transversales de 60 patients sains du même âge issues d'une publication¹⁴ et ont rapporté une évolution du score similaire entre les deux groupes. Cette mise en perspective est cependant limitée par le faible effectif de patients traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) avec un recul de suivi post-traitement limité.

Les résultats sur les autres critères de jugement d'efficacité (Score IRM cérébral total, vitesse de conduction nerveuse, fonction motrice globale avec le score GMFC-LDM) ont été cohérents avec ceux observés avec les études de LIBMELDY(atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche.

4.5.2.2 Tolérance

• Analyse groupée des données de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche (n=29 enfants)

Les données groupées de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme fraîche ont été évaluées pour 29 enfants au total¹⁵, à l'issue d'un suivi médian de 3,16 ans (min-max : 0,64 à 7,51). Tous les enfants ont présenté au moins un événement indésirable (EI) avant et après le traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) et au moins un EI de grade 3.

Des EI ont été considérés comme potentiellement attribués au busulfan avec parmi les très fréquents (> 10 %) : la neutropénie fébrile, la neutropénie, les vomissements, la stomatite, l'hépatomégalie, la maladie veino-occlusive hépatique et l'acidose métabolique.

Quatre enfants (14%) ont présenté des EI considérés comme liés au traitement LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ; il s'agissait de tests positifs pour des anticorps anti-ARSA qui se sont tous négativés.

Le pourcentage d'enfants ayant présenté au moins un EI grave pendant la phase de suivi post-traitement de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) a été de 69 % avec comme EI graves les plus fréquemment rapportés (≥ 2 enfants) : dysphagie, dysfonction motrice, vomissements, infection liée à la procédure, entérite, polype de la vésicule biliaire, acidose métabolique, spasticité musculaire, pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, crise d'épilepsie.

Trois enfants atteints de forme juvénile précoce sont décédés au cours des études ou programmes d'accès précoces, attribués à une progression de la maladie (n=2 enfants) ou un AVC ischémique (n=1 enfant).

Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) par l'investigateur.

Une analyse actualisée de la tolérance a été réalisée avec une durée médiane de suivi de 4,5 ans pour l'analyse groupée sous forme fraîche. Les EI rapportés durant cette période de suivi actualisée ont été cohérents avec ceux rapportés lors de l'analyse initiale.

¹⁴ Palisano R, Rosenbaum P et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Dev Med Child Neurol. 1997;39:214-23.

¹⁵ Comprenant les 20 enfants traités dans l'étude 201222 et les 9 enfants traités dans les programmes compassionnels (CUP 207394, CUP 206258 et HE 205029)

• **Données de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée, correspondant à la formulation actuellement commercialisée (n=4 enfants)**

Les données groupées de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) **sous forme cryoconservée** ont été évaluées pour 4 enfants au cours de l'étude 205756, à l'issu d'un suivi moyen de 0,46 ans correspondant à des durées respectives de suivi de 30 jours, 3 mois, 6 mois et 1 an pour chacun des 4 enfants.

Les enfants ont reçu une dose de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) sous forme cryoconservée de $10,5$ à $29,6 \cdot 10^6$ CD34+ /kg proche de celle reçue chez les enfants traités avec la formulation fraîche de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ($4,2$ - $25,9 \times 10^6$ cellules CD34+).

Les EI ont été cohérents avec ceux rapportés avec la forme fraîche.

Un total de 4 EI graves ont été rapportés pour 2 enfants (sepsis en post-traitement et infections liées à la procédures et détresse respiratoire en pré-traitement).

Aucun enfant n'est décédé au cours de l'étude.

Le profil de tolérance est resté similaire après une analyse actualisée de la tolérance ayant inclus 6 enfants traités au total et avec une durée médiane de suivi de soit 10,4 mois.

4.5.3 Plan de développement

Selon les informations transmises par le laboratoire, les études en cours dans l'indication concernée sont les suivantes :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des résultats
201222 NCT01560182 EudraCT : 2009-017349-77	Etude de phase I/II de supériorité de LIMBELDY (atidarsagène autotemcel) (formulation fraîche), monocentrique, non-randomisée, en ouvert, comparative versus cohorte historique	Rapport final : octobre 2023 (avec 8 ans de suivi post-greffe)
205756 NCT03392987 EudraCT : 2017-001730-26	Etude prospective en ouvert à l'Hôpital San Raffaele (Milan) ; recrutement de 3-10 patients (maximum) Préparation cryogénisée de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) Critères d'efficacité et de tolérance similaires à l'étude 201222 Recrutement terminé : 10 patients traités à ce jour.	Rapport final prévu pour Q4 2029
LongTerm-MLD NCT (non disponible) EudraCT : (non disponible)	Etude observationnelle en ouvert à l'Hôpital San Raffaele (Milan) ; Centres investigateurs : 1 site de traitement qualifiés par pays (5) : Italie, France, Allemagne, Grande-Bretagne et Pays Bas Recrutement d'environ 70 patients traités au cours du programme de développement et en phase post AMM.	Rapport intermédiaire prévu en 2025 Rapport final prévu en 2038-39

4.5.4 Conclusion

Les données d'efficacité de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ont ainsi montré, malgré une méthodologie d'étude de faible qualité, notamment dû au faible échantillon dans cette maladie rare et aux analyses en sous-groupe sans gestion de l'inflation potentielle du risque alpha :

- une amélioration de la motricité sur le score GMFM à 2 ans **chez les enfants asymptomatiques** (forme infantile tardive, se manifestant avant 30 mois et forme juvénile précoce se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) par rapport à l'évolution naturelle de la maladie (versus cohorte historique), critère cliniquement pertinent, avec une quantité d'effet jugée également cliniquement pertinente :
 - + 65,1 % à 2 ans pour 9 enfants ayant une **forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) asymptomatique**,
 - + 52,4 % à 2 ans pour 4 enfants ayant une **forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) asymptomatique**
- Une augmentation observée de l'activité ARSA à 2 ans pour l'ensemble des enfants,
- Une absence de détérioration observée en termes de fonctions cognitives sur l'échelle de QI (critère de jugement secondaire exploratoire de l'étude),
- Aucun décès rapporté chez les 9 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) ayant une forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) versus 12 décès sur 19 enfants dans la cohorte historique, et 2 décès chez les 11 enfants traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) atteints de la forme juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus) versus 3 décès sur les 12 enfants dans la cohorte historique. Les deux enfants décédés dans le groupe LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) étaient des enfants paucisymptomatiques.

Il persiste des incertitudes sur :

- le maintien de l'efficacité à moyen et long terme au regard du recul maximal de traitement par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) limité à ce jour à 4,5 ans en médiane, pour un effectif limité de patients sélectionnés dans un seul centre,
- l'impact sur la qualité de vie pour les enfants ou leurs aidants, particulièrement altérée au cours de cette maladie, en l'absence d'analyse robuste sur ce critère ;
- les données de tolérance de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) limitées avec des données portant sur uniquement 29 patients traités pour la forme fraîche suivis pendant 4,5 ans en médiane (min-max : 0,6 - 9 ans) et seulement 6 patients traités pour la forme cryoconservée (celle commercialisée), suivis pendant moins d'un an, notamment au regard du risque potentiel identifié au PGR sur la malignité associée à l'oncogenèse, et des signaux relatifs à l'immunisation

Au total, un impact supplémentaire de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est attendu sur la morbi-mortalité des enfants **asymptomatiques**, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, **atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus)**

de leucodystrophie métachromatique avec une modification de l'histoire naturelle de la maladie mais non encore démontré à long terme sur la base des données disponibles.

LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) constitue une nouvelle modalité de prise en charge de ces patients en termes d'efficacité, de tolérance mais également d'impact sur le parcours de soins pour le patient, la famille et l'organisation des soins de par sa mise en œuvre.

Critères présumant le caractère innovant

- ☑ Nouvelle modalité de prise en charge de la maladie apportant un changement substantiel aux patients en termes d'efficacité, de tolérance et de parcours de soins (impact organisationnel)
- ☑ Le médicament dispose d'un plan de développement adapté et présente des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient
- ☑ Absence d'inconnue importante relative à la tolérance ou à une autre donnée d'importance

Au regard des critères satisfaits, LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) est susceptible d'être innovant.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

- ➔ La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante
- ➔ Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée.
- ➔ La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée.
- ➔ LIBMELDY (atidarsagène autotemcel), dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant.

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants asymptomatiques, sans manifestation clinique de la maladie, que ce soit en termes d'atteinte motrice, cognitive et/ou comportementale, atteints de la forme infantile tardive (se manifestant avant 30 mois) ou juvénile précoce (se manifestant entre 30 mois et 6 ans inclus).

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la commission de la transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.

6. Recommandation de la Commission

La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce de 12 mois.

Concernant le protocole d'utilisation temporaire et de recueil de données (PUT-RD) transmis par le laboratoire, la Commission rappelle que les données collectées dans le cadre des accès précoce ne peuvent se substituer à la mise en place de registres, particulièrement important dans les maladies rares et qu'il conviendrait de mettre en œuvre des mécanismes permettant d'éviter toute double saisie.

Dès que possible, les patients traités par LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) devront donc être inclus dans le registre demandé par la Commission de la Transparence dans son avis du 21 avril 2021 afin de recueillir des données d'efficacité et de tolérance jusqu'à 15 ans après la fin du traitement. Pour rappel, la Commission a souhaité disposer de données permettant de décrire chez tous les patients éligibles à LIBMELDY (atidarsagène autotemcel) en France, effectivement traités ou non :

- les caractéristiques des patients éligibles à LIBMELDY (notamment forme de la maladie, âge au diagnostic, âge lors du traitement, activité ARSA résiduelle et score GMFM) ;
- les conditions d'utilisation notamment le prélèvement de cellules, le conditionnement, et le traitement avec LIBMELDY pour les patients traités hors étude cliniques,
- un suivi sur l'efficacité (notamment en termes de développement moteur et neurocognitif des enfants), la qualité de vie, les éventuels facteurs prédictifs de la réponse au traitement,
- la tolérance à court, moyen et long terme. »

7. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date d'accusé réception de dossier complet : 23/09/2021 Date d'examen et d'adoption : 20/10/2021
Contributions de parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Oui
Expertise externe	Oui
Présentation concernée	LIBMELDY 2-10 x 10⁶ cellules/ml dispersion pour perfusion Poche pour perfusion (CIP : 34009 550 795 2 1)
Demandeur	PharmaBlue
AMM	Date pour l'indication concernée (procédure centralisée) : 17/12/2020 PGR Etude demandée par l'AMM : étude de suivi à long-terme (15 ans) avec évaluation de la sécurité, de la durabilité de l'efficacité et de la survie après traitement avec LIBMELDY.
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament orphelin (13/04/2007) Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie (PRS) Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Classification ATC	A16AB21 (code provisoire en attente de confirmation en janvier 2022)

LIBMELDY, 2-10 x 10⁶ cellules/mL, 20 octobre 2021
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr